

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bimekizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab bzw. Secukinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für beide Fragestellungen folgt der pU im Wesentlichen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er wählt aus den genannten für beide Fragestellungen 2 Wirkstoffe (Adalimumab und Secukinumab) aus. Da der pU für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe trifft, sondern alle vom G BA genannten Wirkstoffe einschließt, schließt er durch die vorab getroffene Auswahl keine potenziell relevante Studie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt, besteht aus den beiden RCTs BE SURE und BE RADIANT.

Bei den Studien BE SURE und BE RADIANT handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Studien, in denen 2 unterschiedliche Dosierungsintervalle von Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) bzw. Secukinumab (BE RADIANT) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert über Körperoberfläche [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ und Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Investigator's Global Assessment [IGA] ≥ 3 auf einer Fünf-Punkte-Skala) verglichen werden.

In die Studie BE SURE wurden insgesamt 478 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W) (N = 158), Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen gefolgt von 8-wöchigen Intervallen ab Woche 16 (Q4W/Q8W) (N = 161) und Adalimumab gefolgt von Bimekizumab Q4W ab Woche 24 (N = 159) zugeteilt. Das Design der Studie umfasste eine Screeningphase (2 bis 5 Wochen), der sich eine 24-wöchige aktiv kontrollierte Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis Adalimumab in Woche 23), gefolgt von einer dosisverblindeten Phase bis einschließlich Woche 56 (letzte Dosis Bimekizumab in Woche 48 bzw. 52). Die dosisverblindete Phase (Woche 24 bis Woche 56) ist aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Ebenfalls wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen durchgehend 4-wöchigen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen.

In die Studie BE RADIANT wurden insgesamt 743 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab Q4W (N = 373) und Secukinumab Q4W (N = 370) zugeteilt. Das Design der Studie umfasst eine Screeningphase (2

bis 5 Wochen), der sich eine 48-wöchige aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis der Studienmedikation zu Woche 44). Nach den ersten 16 Behandlungswochen wurden die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab-Q4W-Arms randomisiert in einem Verhältnis von 1:2 einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W, N = 147) bzw. 8-wöchigen Intervallen (Q4W/Q8W, N = 215) zugeteilt. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts hatten alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 48 abgeschlossen. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Daten der aktiv kontrollierten Behandlungsphase. Wie auch im Fall der Studie BE SURE wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen.

Die ko-primären Endpunkte der BE SURE Studie sind PASI 90 und ein IGA-Wert von 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Skalenpunkte zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100) zu Woche 24, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt der Studie BE RADIANT ist Remission (PASI 100) zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100 zu Woche 48), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Der pU legt in seinem Dossier für die Studie BE SURE Analysen der Daten nach 24 Wochen Behandlung basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.10.2019 vor. Für die Studie BE RADIANT legt der pU in seinem Dossier Analysen der Daten nach 48 Wochen Behandlung basierend auf dem Datenschnitt vom 29.06.2020 vor.

Definition des Schweregrads der Erkrankung in den Studien

Die Definition der Schweregrade der Plaque-Psoriasis ist allgemein nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen PASI > 10 oder eine BSA > 10 % als geeignete Operationalisierung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis an. Der Europäische Konsensus von 2011 definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10“. Die EuroGuiDerm Leitlinie von 2020 bietet neben der Definition von 2011 auch mehrere Definitionen ohne spezifische Schwellenwerte. Die deutsche S3 Leitlinie, die auf der EuroGuiDerm Leitlinie basiert, definiert eine mittelschwere bis schwere Psoriasis wie im Europäischen Konsensus als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10“. Zusätzlich gibt die Leitlinie „Upgrade-Kriterien“ an, bei deren Vorliegen unabhängig von den zuvor genannten Kriterien ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis erfolgt.

In den Studien BE SURE und BE RADIANT wurde mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis definiert als PASI \geq 12 und BSA \geq 10 und IGA \geq 3. Der DLQI als weiteres mögliches Kriterium für den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis war kein Einschlusskriterium. Der mittlere DLQI lag in beiden Studien zum Studienbeginn zwischen 8 und 10 und damit knapp unter dem Schwellenwert der S3 Leitlinie. Die Patientenpopulationen beider Studien umfassten

jedoch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Beteiligung der Fingernägel, Handflächen und Fußsohlen, wie auch der Kopfhaut.

Vor diesem Hintergrund stellt die Schweregraddefinition des pU für die vorliegende Nutzenbewertung auch ohne Berücksichtigung des DLQI eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. In Bezug auf den PASI wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit PASI-Werten zwischen 10 und 12, die ebenfalls eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen können, nicht untersucht.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie und / oder Fototherapie infrage kam und für die eine Therapie mit der jeweiligen Vergleichsmedikation (Adalimumab bzw. Secukinumab) gemäß lokaler Fachinformation geeignet war. Die Populationen der beiden Studien waren demnach weiter gefasst als die Population der hier untersuchten Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt). Der pU legt deshalb die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation vor.

Der pU schließt in Fragestellung 1 nur diejenigen Patientinnen und Patienten der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT ein, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine systemische Psoriasis-Therapie erhalten hatten und laut pU nicht für eine konventionelle Therapie infrage kamen.

Die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie ergibt sich laut deutscher S3-Leitlinie aus Faktoren, bei deren Vorliegen ein ausreichender Therapieerfolg mit einer konventionellen, systemischen Therapie nicht zu erwarten ist. Zu diesen Kriterien zählen u. a. eine besonders schwere Ausprägung der Psoriasis (z. B. $\text{PASI} \geq 20$) oder eine besonders schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität (z. B. $\text{DLQI} \geq 15$) oder eine schwere Beteiligung der Fingernägel oder der Kopfhaut. Da auch individuelle Kriterien in die Einschätzung des Arztes einfließen, hat der G-BA dazu die Empfehlung ausgesprochen, im Falle einer Entscheidung für die erstmalige systemische Therapie mit einer nicht konventionellen Therapie aufgrund individueller Kriterien nach Maßgabe des Arztes die klinischen Kriterien zu dokumentieren. Der pU gibt in seinem Dossier keine weiteren spezifischen Kriterien an, an denen die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie festgemacht wurde. Im Dossier führt der pU nur die insgesamt hohe Krankheitslast des Patientenkollektivs als hinreichende Begründung zum Einschluss in Fragestellung 1 an.

Zusammenfassend bleibt aus den Informationen im Dossier und den aggregierten Daten des pU unklar, ob tatsächlich alle einzelnen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation Fragestellung 1 zuzuordnen sind und welche konkreten Kriterien jeweils zur Auswahl geführt haben. Informationen zu den einzelnen individuellen Abwägungen und Einschätzungen zur Therapieentscheidung durch den Arzt liegen nicht vor. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss

der Studien. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Insgesamt erfüllten in der Studie BE SURE 45 Patienten im Bimekizumabarm und 49 Patienten im Adalimumabarm die Einschlusskriterien des pU für die Fragestellung 1. In der Studie BE RADIANT waren es 58 Patienten im Bimekizumabarm und 98 Patienten im Secukinumabarm.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC], sowie Pilzinfektionen [HLGT]) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für Endpunkte zur weiteren patientenberichteten Symptombefreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen für beide Studien keine Daten vor. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen aufgrund der Tatsache, dass die Auswertungen nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 bzw. pp-IGA ≥ 2 zu Studienbeginn umfassen, keine verwertbaren Daten vor.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (48 und 24 Wochen) ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Studie BE RADIANT und der Studie BE SURE nicht sachgerecht. Es wird stattdessen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis sind längere Studiendauern aufgrund der längeren Beobachtungszeit vorzuziehen, um die Nachhaltigkeit der Effekte einschätzen zu können. Für die qualitative Zusammenfassung wird deshalb die Studie BE RADIANT als Anker genutzt, da sie wegen der längeren Studiendauer als aussagekräftigere Studie betrachtet wird. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen der aussagekräftigeren Studie BE RADIANT. Die Ergebnisse der aussagekräftigeren Studie werden dabei nicht durch die Ergebnisse der Studie BE SURE infrage gestellt. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen. Dabei wird berücksichtigt, dass je nach Endpunkt Ergebnisse mit unterschiedlicher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können in jeder der beiden Studien maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. In der Gesamtschau der beiden Studien kann eine Hochstufung von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Zusammenstellung der Teilpopulation in Fragestellung 1 nicht erfolgen. Somit kann für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und

Nebenwirkungen in der Gesamtschau der beiden Studien ebenfalls maximal ein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die Gesamtmortalität und Nebenwirkungen können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Bis Woche 24 bzw. 48 traten in den Studien BE SURE und BE RADIANT keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in der Analyse bei den Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der Studie BE RADIANT mit der längeren Studiendauer geringer als in der BE SURE. Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz

Für die Endpunkte PSD-Juckreiz und PSD-Schmerz zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Für die Studie BE SURE zeigt sich bei beiden Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Für die Studie BE SURE zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU für die Studie BE SURE keine Daten vor bzw. wurden in der Studie BE RADIANT nicht erhoben. Es ergibt sich für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für den Endpunkt Patient Global Assessment legt der pU keine Auswertungen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über den EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich in der Studie BE SURE für keinen der beiden Summenscores (körperlicher Summenscore [PCS] und psychischen Summenscore [MCS]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48. In der Studie BE SURE sind bis einschließlich Woche 24 keine SUEs aufgetreten. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Das Ausmaß des Effekts war jedoch in beiden Studien nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), werden wie für Fragestellung 1 die Studien BE SURE und BE RADIANT eingeschlossen (siehe oben).

Das Studiendesign der Studien BE SURE und BE RADIANT ist unter Fragestellung 1 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Fragestellung 2 dieser Nutzenbewertung umfasst Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Somit ist jeweils nur eine Teilpopulation der Studien BE SURE und BE RADIANT für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU bildet diese Teilpopulation anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine systemische Psoriasis-Therapie erhalten und diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen und / oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten. Patientinnen und Patienten, deren Abbruch einer systemischen Vortherapie anders begründet war, wurden ausgeschlossen.

Die für die Fragestellung 2 herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie BE SURE im Bimekizumabarm 87 und im Adalimumabarm 84 Patientinnen und Patienten und in der Studie BE RADIANT 128 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 228 Patientinnen und Patienten im Secukinumabarm.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Studien BE SURE und BE RADIANT auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Fragestellung 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt patientenberichtete Symptombefreiheit, erhoben mittels PSD, aus der Studie BE SURE als hoch eingestuft. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 B ist im Patientenkollektiv zu Fragestellung 2 in der Studie BE SURE bis einschließlich Woche 24 nur je ein Studienabbruch pro Behandlungsarm aufgrund von fehlendem Ansprechen erfasst worden. In der Studie BE RADIANT sind ausschließlich im Secukinumabarm 4 Studienabbrecher aufgrund von fehlendem Ansprechen bis einschließlich Woche 48 dokumentiert. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie BE RADIANT werden ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller übrigen Endpunkte wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Wie unter Fragestellung 1 beschrieben, wird keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien durchgeführt. Stattdessen wird in einer qualitativen Zusammenfassung der Studien die Studie BE RADIANT primär zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen und ist daher auch maßgeblich für die Aussagesicherheit und das Ausmaß. Auf Basis der verfügbaren Informationen können in der Studie BE RADIANT für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD), Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($DLQI \leq 1$), SUEs, Abbruch wegen UEs und alle spezifischen UEs Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können in der Gesamtschau beider Studien die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sodass für diese Endpunkte Belege abgeleitet werden können.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können in der Studie BE RADIANT bei den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, in der Studie BE SURE dagegen aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials Hinweise. Wenn die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant sind, kann auch hier eine Hochstufung der Aussagesicherheit durch die Ergebnisse der Studie BE SURE erfolgen, sodass in der Gesamtschau der beiden Studien für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet werden können. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde nur in der Studie BE SURE erhoben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt war niedrig, daher kann für diesen Endpunkt ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings bei der maßgeblichen Studie BE RADIANT nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

PSD-Juckreiz

Für den Endpunkt PSD-Juckreiz zeigt sich in der Studie BE RADIANT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schmerz

Für den Endpunkt PSD-Schmerz zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Laut Protokoll wurden in der Studie BE SURE weitere Skalen der patientenberichteten Symptomfreiheit erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor. In der Studie BE RADIANT wurde keine weiteren Skalen der patientenberichteten Symptomfreiheit erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Laut Protokoll wurde in beiden Studien der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment) erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 PCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im PCS für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 MCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im MCS für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das KI für das Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Endpunkte Remission PASI 100 und PSD-Schuppung zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist. Dieser höhere Schaden stellt den Vorteil bei den beiden Endpunkten Remission PASI 100 und PSD-Schuppung nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1), einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab bzw. Secukinumab).

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Endpunkte PSD-Schuppung und PSD Rötung zeigen sich einmal ein Beleg und einmal ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Demgegenüber steht ein Beleg für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Pilzinfektionen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bimekizumab.

Tabelle 3: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.